

学位授与番号	医博甲第1449号
学位授与年月日	平成13年3月22日
氏名	下 西 智 徳
学位論文題目	Up-regulation of Fas ligand at early stages and down-regulation of Fas at progressed stages of intrahepatic cholangiocarcinoma reflect evasion from immune surveillance
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 健 一 副 査 教 授 須 田 貴 司 教 授 中 西 功 夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Fas は Fas Ligand (FasL)や抗 Fas モノクローナル抗体が細胞外から結合することによってアポトーシス誘導シグナルを細胞内に伝達する細胞表面レセプター分子である。Fas/FasL システムは、眼や精巣などの FasL を発現した組織で、Fas 発現した活性化リンパ球を排除する immune privilege (免疫特権) 現象に関与し、また、ある種の癌細胞では Fas/FasL の発現を変化させ、宿主の免疫機構から逃れるとの報告がある。本研究では、肝内胆管癌の進展過程における Fas/FasL 系を介した免疫回避機構の存在を検証するため、肝内胆管癌 68 例を用いて、免疫組織化学的および分子生物学的検討、臨床病理学的検討を行った。その結果、Fas は正常肝内大型胆管で発現が低く、胆管上皮ディスプラジアや高分化腺癌で高率に発現した。中分化腺癌 3 例 (16%)、低分化腺癌 9 例 (33%) が陰性となり、分化度の低下とともに発現が低下した。臨床病理学的に、Fas 発現が門脈浸潤有症例や腫瘍径 4cm 以上症例、剖検症例 (進展期) で有意に低下し、さらに、外科切除 35 症例における生存率の検討で、Fas 陰性および弱陽性発現群が、高発現群に比べ予後不良であった。生体内局所ハイブリダイゼーション法による FasL mRNA シグナル発現は、正常肝内大型胆管に比べ胆管上皮ディスプラジアや高分化腺癌で FasL mRNA 発現が亢進し、分化度の低下とともに発現が低下した。臨床病理学的に、FasL mRNA 発現が、腫瘍径 4cm 未満症例、外科切除症例 (比較的早期) で有意に亢進した。FasL 蛋白発現も FasL mRNA 発現とほぼ同様な結果が得られた。TUNEL 染色によるアポトーシス細胞指数の検討で、FasL 発現癌巣内に浸潤したリンパ球が 5.9 ± 1.9 であったのに比し、癌巣から離れた領域のリンパ球では 1.2 ± 0.2 と有意に低値を示した。多くの肝内胆管癌で Fas と FasL の共発現が認められたが、TUNEL 陽性癌細胞数は少なく、また FasL を発現した癌浸潤辺縁部で、Fas を発現した正常肝細胞のアポトーシスが高頻度でみられた。以上より、肝内胆管癌では、発生初期段階である胆管上皮ディスプラジアや高分化腺癌、進展早期の段階から、FasL が高頻度に発現し腫瘍内に浸潤する Fas 陽性リンパ球をアポトーシスに陥らせ、さらに、中分化、低分化腺癌や悪性度が進展すると、Fas 発現が低下、消失するため、FasL 陽性浸潤リンパ球からのアポトーシス誘導が受けにくくなることが示唆された。

本研究は、肝内胆管癌が発育、進展する過程での Fas/FasL 系を介した免疫回避機構の存在を明らかにしたものであり、肝内胆管癌の病態解明と診断、治療に寄与する価値ある論文と評価された。